

Le monde magique des neurosciences

Le terme « **neurosciences** » sonne à vos oreilles comme un **nom barbare** ? Oubliez toutes vos idées préconçues et suivez-moi dans l'histoire de ma thèse !

L'étude du fonctionnement du cerveau est un domaine très diversifié car, du fait de sa grande importance fonctionnelle, c'est un organe très complexe. Il est contenu dans la boîte crânienne qui constitue une structure osseuse de protection. Le cerveau étant un organe mou, les chocs contre cette structure rigide pourraient générer des blessures irréversibles. C'est pourquoi, entre ces deux structures, est situé un « coussin amortisseur » portant le doux nom de **méninges**. Ces méninges sont constituées de trois couches de cellules: la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère (Figure 1). Non, nous ne parlons pas d'espèces d'oiseaux ! Entre cette pie-mère et cette arachnoïde, se trouve un espace appelé **l'espace sous-arachnoïdien** (Ni d'araignées !). Cet espace permet le passage du liquide céphalo-rachidien fabriqué dans le cerveau et circulant au travers de différentes structures. Il possède de nombreuses fonctions :

- il permet le nettoyage du cerveau par le transport des débris cellulaires de l'intérieur vers la périphérie,
- il détient un rôle protecteur car il permet l'entrée des cellules de défenses¹.

Ce liquide est d'une importance capitale pour le cerveau !

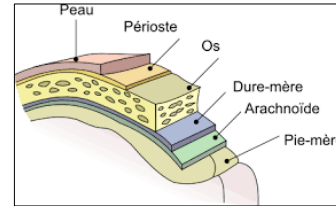


Figure 1 : Schéma de la boîte crânienne et des méninges

Un autre liquide très important pour le corps est le **sang**. Son rôle, assez similaire, est d'assurer le transport des nutriments dans les différents organes et de nettoyer ces organes en expédiant les débris et déchets vers les lieux d'élimination. C'est un transporteur à l'image de FedEx mais en moins dispendieux ! Le sang est cloisonné dans les vaisseaux sanguins. Une fuite de sang dans un tissu est reconnue par l'organisme comme une agression. Le bon fonctionnement de l'organisme reposant sur l'équilibre de tous ses composants. Une perturbation de cet équilibre entraîne donc l'activation de stratégies de défense pour limiter les dégâts, corriger ce dysfonctionnement et retrouver un état d'équilibre. Nous avons tous vu ces fourmis marchant l'une après l'autre, répétant inlassablement le même parcours et, c'est humain, nous avons tous essayé de briser leur chaîne. Mais, surprise ! Quelques heures plus tard, elles sont de retour ! A l'image de ce que l'on voit dans l'organisme, une perturbation de l'environnement a entraîné la mise en place de stratégies pour recouvrer l'état initial ! Dans l'organisme, ces systèmes de défenses sont variables et dépendent de la durée et de la gravité du déséquilibre. En recherche, les modes d'activations de ces systèmes de défenses sont particulièrement étudiés afin de les

utiliser pour assister l'organisme dans son retour à l'équilibre.

Les maladies cérébrales les plus connues sont les accidents vasculo-cérébraux (**AVC**) et font références à un défaut d'irrigation sanguine du cerveau. Ce qu'on ignore souvent, c'est que derrière cette appellation générique se cache une classification complexe, dépendante de la nature des événements et des zones touchées. Un des sous-types étudié dans mon laboratoire est l'**hémorragie sous-arachnoïdienne** (Figure 2). Elle est provoquée par la rupture d'un vaisseau sanguin dans l'espace sous-arachnoïdien (normalement dépourvu de sang). Cet événement grave entraîne un taux de mortalité de 50%. Et le bilan ne s'arrête pas là, puisque les survivants vont développer d'importants handicaps, moteurs ou fonctionnels (perte de mémoire, désorientation,...). Cette maladie est considérée comme particulièrement préoccupante car elle touche des sujets jeunes (entre 40 et 60 ans). Son diagnostic est difficile puisque les symptômes associés sont communs à un grand nombre de maladies cérébrales : violents maux de tête, vomissements, pertes de conscience transitoires, raideurs au niveau du cou²...

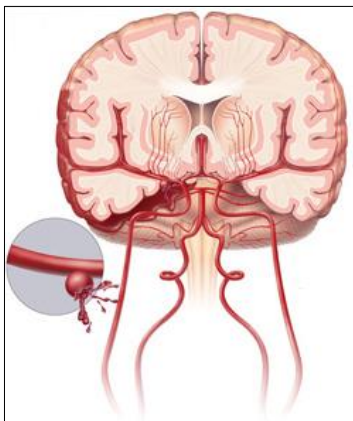


Figure 2 : Représentation d'une hémorragie sous-arachnoïdienne dans un cerveau humain.

L'entrée brutale de sang dans un espace indéformable entraîne une augmentation de

la pression du cerveau (pression intracrânienne). Cette augmentation de pression est initialement protectrice et facilite la formation d'un bouchon sanguin permettant de stopper l'écoulement. Mais, elle est responsable des maux de tête et des évanouissements observés³. Pour limiter au maximum l'écoulement sanguin, l'organisme va provoquer au niveau de la zone lésée, une diminution de la quantité de sang passant dans le vaisseau lésé. Cette diminution de l'afflux sanguin local est responsable d'une diminution de la nutrition des cellules. Tout comme nous, si une cellule n'est pas nourrie pendant un certain temps, elle meurt. La mort des neurones (cellules majoritaires du cerveau) est une des principales causes de l'apparition d'handicaps⁴.

Une autre conséquence de cet écoulement sanguin est la mise en place des systèmes de défense. Car, rappelons le, la présence de sang dans un compartiment autre que les vaisseaux est considérée comme nocif par l'organisme. La première stratégie développée est l'activation de l'inflammation. On parle de système non spécifique car quelque soit le dysfonctionnement, les types cellulaires et les stratégies appliqués sont identiques. Les cellules responsables de cette inflammation sont les **macrophages**. Leur nom définit leur fonction : macro- pour grosse et -phages pour manger. Et oui, vous comprenez-bien ! Ces cellules ont pour fonction de manger des choses de taille importante telles que des débris et déchets cellulaires voir même des cellules entières (bactéries, virus,...). C'est pourquoi elles sont surnommées « éboueurs de l'organisme »⁵.

Tout comme nous, ces cellules évoluent au cours du temps et les différents états par lesquels elles passent sont bien caractérisés. Avant le stade macrophage, ces cellules sont

circulantes dans le sang et sont appelées **monocytes**. Ces monocytes peuvent reconnaître la présence de cellules endommagées par l'émission de signaux des organes concernés. Ils vont alors entrer dans l'organe et se différencier en macrophages. En fonction des signaux que le macrophage va détecter dans son environnement, il va orienter sa différenciation en de nombreux sous-types de macrophages. Les plus connus sont les **M1** qui favorisent l'inflammation et les **M2** qui ont tendance à la limiter⁶. Une analogie simple est l'exemple d'un enfant entrant dans l'adolescence et, en fonction des signaux qu'il va trouver dans son environnement (famille, école,...), va se construire. Il pourra avoir un comportement plutôt autodestructeur (assimilable à la favorisation de l'inflammation par les M1) ou auto-stimulant (assimilable aux M2 anti-inflammatoires). Ces états ne sont pas définitifs, car les M1 peuvent devenir des M2 (et vis-versa), en fonction des signaux présents dans l'environnement (Figure 3).

Attention tout de même à cet exemple ! Il a été choisi dans le cadre l'hémorragie sous-arachnoïdienne, où les conséquences sont dues à une sur-activation de l'inflammation. Ce n'est absolument pas une généralité et il n'y a pas de bon ou de mauvais macrophages. Il existe aussi de nombreux cas où une majorité de M1 sera plus avantageuse !

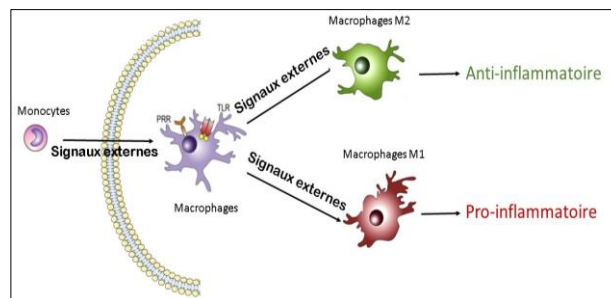


Figure 3 : Différenciation des monocytes en macrophages par entrée dans le tissu, puis en différents sous-types de macrophages M1 ou M2, d'après ⁶.

Ces signaux de différenciation peuvent avoir plusieurs formes et sont souvent des petites molécules, appelées protéines. Ces protéines sont reconnues par des récepteurs situés sur les macrophages. La reconnaissance d'un récepteur et d'une protéine est comparable à un système clé/serrure. Les protéines sont libres dans le milieu et vont essayer tous les récepteurs jusqu'à ce qu'elles réussissent à s'y fixer. Elles peuvent alors partager leur information se traduisant en signal pour le macrophage.

Mon laboratoire travaille sur une de ces protéines (MFG-E8) qui a la capacité de délivrer un signal anti-inflammatoire. Elle oriente donc les macrophages vers une différenciation M2. Cette capacité est connue dans différents organes ou maladies mais reste très peu étudiée dans le cerveau ^{7,8}.

C'est ainsi qu'est née l'idée de mon sujet de thèse qui est l'étude du rôle de cette protéine dans l'inflammation cérébrale suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne. Le but étant d'essayer d'utiliser cette protéine en traitement pour diminuer l'inflammation cérébrale et donc la mort des neurones responsable du haut taux d'handicaps observé.

Alors toujours fâché avec les neurosciences ?

1240 mots.

Bibliographie :

- (1) A.E Russi and M.A Brown (2014). The meninges: new therapeutic targets for multiple sclerosis. *Transl Res*, 165(2): 255–269.
- (2) V. Kaura and S. Bonner (2012). Subarachnoid haemorrhage: Early clinical indicators and biomarkers. *Anaesthesia and Critical Care* 2: 42-47.
- (3) M. Sabri, E. Lass and R.L. Macdonald (2012). Early brain injury: a common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia. *Stroke Res Treat*, ID 394036 (9 pages).
- (4) F.A. Sehba, J. Hou, R.M. Pluta and J.H. Zhang (2012). The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*, 97 (1): 14-37.
- (5) Margaret, L. Novak and J. Koh (2013). Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol*, 93: 875-881.
- (6) D.J. Loane and A. Kumar (2015). Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated. *Expt Neurol*, 3: 316-27.
- (7) C. Cheyuo, A. Jacob, M. Zhou, L. Qi, W. Dong, Y. Ji, WW. Chaung, H. Wang, J. Nicastro, GF. Coppa and P. Wang (2012). Recombinant human MFG-E8 attenuates cerebral ischemic injury: its role in anti-inflammation and anti-apoptosis. *Neuropharmacology*. 62 (2): 890-900.
- (8) M-J. Brissette, S. Lepage, A-S. Lamonde, I. Sirois, J. Groleau, L-P. Laurin and J-F. Cailhier (2012). MFG-E8 Released by Apoptotic Endothelial Cells Triggers Anti-Inflammatory Macrophage Reprogramming. *PlosOne*, doi:10.1371/0036368.

Credit image :

<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/corps-humain-meninge-15099/>
<http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/subarachnoid-hemorrhage/>